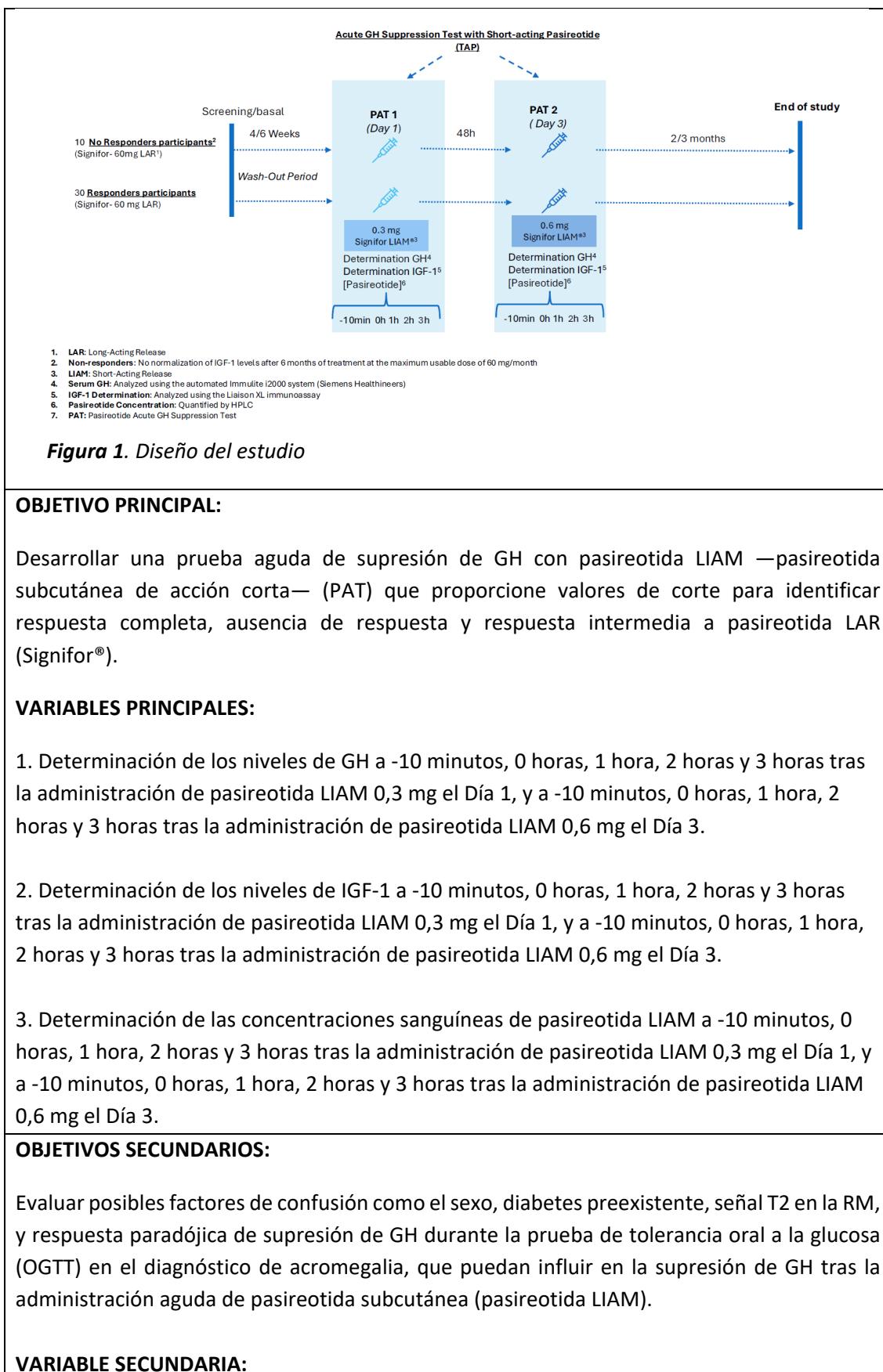


RESUMEN EN CASTELLANO DEL PROTOCOLO

TÍTULO DEL ESTUDIO:
Desarrollo de una prueba de supresión aguda de GH con Pasireotida de acción corta subcutánea (TAP) para predecir la respuesta a largo plazo a Pasireotida LAR en pacientes con acromegalia
CÓDIGO DEL ESTUDIO: PAT
Número EU CT: 2025-524253-14-00
PATROCINADOR:
<i>Institut de Recerca en ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP)</i>
<i>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, 08916 Badalona (Barcelona)</i>
INVESTIGADOR PRINCIPAL COORDINADOR: Dr. Manel Puig Domingo
ANTECEDENTES:
La predicción de la respuesta terapéutica en acromegalia a un compuesto específico con un alto valor predictivo para cada paciente es esencial en la medicina de precisión. Las pruebas funcionales se han utilizado ampliamente para el diagnóstico, la evaluación de la actividad de la enfermedad y la valoración de la curación en la mayoría de las enfermedades endocrinas, incluida la acromegalia.
Este enfoque permitiría evitar que los pacientes pasen largos períodos de tiempo con otros tratamientos, como los análogos de somatostatina de primera generación (fgSRLs), que se sabe que tienen una tasa de fracaso terapéutico de aproximadamente el 50% o superior.
DISEÑO DEL ESTUDIO:
Estudio prospectivo, abierto, multicéntrico de un solo brazo.
Esquema del diseño del estudio (Figura 1):



Evaluación de la influencia de los factores de confusión en los valores de corte de GH predictivos de respuesta a la prueba en el diagnóstico y durante el estudio (seguimiento de 3 meses).

OBJECTIVOS EXPLORATORIOS

Explorar la relación entre la respuesta de GH a la prueba aguda con pasireotida y la señal T2 en la RM del tumor.

VARIABLE EXPLORATORIA:

Correlación entre la supresión de GH en la prueba aguda con pasireotida y la intensidad de la señal T2 en la RM del tumor.

FASE DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA: Fase II

NÚMERO DE SUJETOS PLANIFICADOS:

40 participantes:

- 30 serán clasificados como respondedores a 60 mg de Signifor® LAR, según la normalización de los niveles de IGF-1.
- 10 serán clasificados como no respondedores, sin normalización de IGF-1 tras 6 meses de tratamiento con la dosis máxima.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Paciente diagnosticado de acromegalia
2. Edad entre 18 y 79 años
3. Paciente con tratamiento neuroquirúrgico previo sin remisión tras la cirugía
4. Paciente tratado con ligandos de receptores de somatostatina de primera generación (fg SRLs) sin control hormonal adecuado, demostrado por la ausencia de normalización de IGF-1 tras al menos 6 meses de tratamiento a dosis completa.
5. Paciente tratado previamente o actualmente con pasireotida (Signifor®) LAR y que haya mostrado una de las siguientes respuestas:
 - Respuesta completa
 - Respuesta parcial (reducción de IGF-1 >50%)
 - Respuesta incompleta (reducción de IGF-1 <50%)
6. Mujeres postmenopáusicas o fértiles (no estériles quirúrgicamente o postmenopáusicas definidas como amenorrea >12 meses) que acepten evitar el embarazo durante el estudio:
Si son sexualmente activas, deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces (anticoncepción hormonal, dispositivo intrauterino (DIU) o esterilidad anatómica en la participante o su pareja*). Todas las voluntarias deben aceptar someterse a pruebas de embarazo en orina al momento de la inclusión.

*El uso de preservativo o diafragma se considera solo un método adicional y no puede ser el único método anticonceptivo utilizado, ya que no se considera eficaz según las directrices del Clinical Trial Facilitation Group (CTFG).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes tratados previamente con radioterapia
2. Insuficiencia renal (FG < 40 ml/min)
3. Mujeres embarazadas, que estén buscando activamente el embarazo o en periodo de lactancia al momento de la inclusión
4. Trastornos psiquiátricos graves
5. Participación en otros estudios clínicos con fármacos para la acromegalia

MÉTODO ESTADÍSTICO:

Se realizarán curvas ROC para ambas dosis de pasireotida LIAM en los puntos temporales previamente indicados. Se generará el área bajo la curva (AUC) para las distintas dosis exploradas y se obtendrán la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN, DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Pasireotida subcutánea de acción corta (pasireotida LIAM) de 0,3 mg y 0,6 mg [nombre comercial: Signifor LIAM® 0,3 mg y Signifor LIAM® 0,6 mg].

Estos medicamentos están autorizados, pero no comercializados y serán proporcionados por el promotor en el formato distribuido por el fabricante.

Los medicamentos sin etiquetar serán etiquetados por el Servicio de Farmacia del centro de referencia (HUGTIP) y posteriormente distribuidos a los centros participantes, donde se confirmará la recepción, unidades, número de lote y fecha de caducidad.

Todos los medicamentos del estudio se almacenarán en un lugar seguro durante el estudio. El almacenamiento seguirá las condiciones de conservación definidas en el Resumen de Características del Producto. Al ser medicamentos comercializados, no se implementará un control de temperatura específico para el estudio; en su lugar, se seguirán los procedimientos estándar de farmacia para la custodia y trazabilidad de medicamentos.

Los participantes recibirán una inyección subcutánea de 0,3 mg de Signifor® LIAM el Día 1, seguida de una inyección subcutánea de 0,6 mg de Signifor® LIAM el Día 3 (48 horas después).

MUESTRAS DE ESTUDIO:

Se analizarán muestras en ambos laboratorios, local y central.

El calendario de recogida y análisis se detalla en el (Figura 2).

Study samples

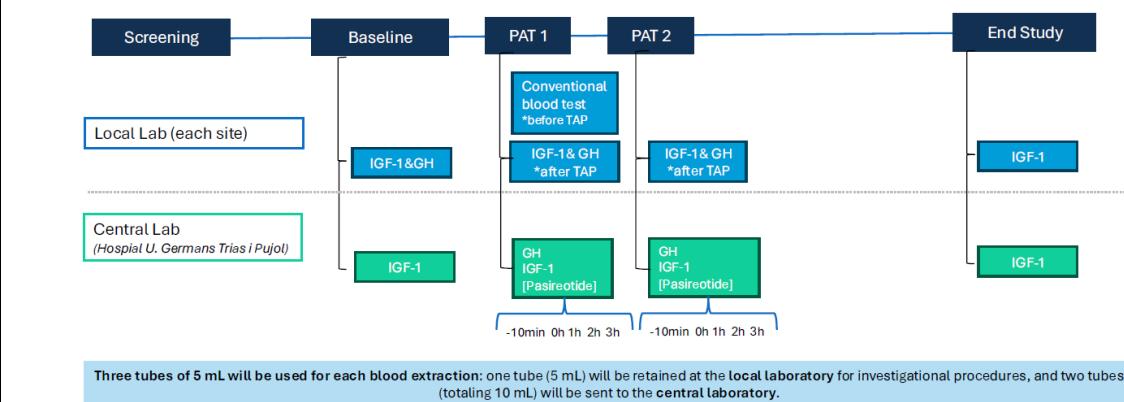


Figura 2. Muestras recogidas para investigación durante el estudio.

Procedimientos de recogida de muestras de sangre

En la visita basal y en la visita de fin de estudio, se recogerán un total de 15 mL de sangre. De estos, 5 mL se conservarán en el laboratorio local para procedimientos de investigación, y 10 mL se enviarán al laboratorio central.

Durante las visitas PAT 1 y PAT 2, se recogerán 15 mL de sangre en cada punto: 10 minutos, 0 horas (momento de la inyección), 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la inyección. En cada punto temporal, se conservarán 5 mL en el laboratorio local para procedimientos de investigación, y 10 mL se enviarán al laboratorio central.

Las muestras se recogerán y analizarán según los procedimientos estándar de cada centro. Todas las muestras serán destruidas una vez analizadas para esta propuesta de estudio.

Muestras analizadas en el laboratorio local para procedimientos de investigación incluyen:

- Determinación de IGF-1 en la visita basal, PAT1 y PAT2 en los siguientes puntos temporales: 10 minutos, 0 horas (momento de la inyección), 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la inyección, así como durante la visita de fin de estudio.
- Determinación de GH en la visita basal, PAT1 y PAT2 en los mismos puntos temporales: 10 minutos, 0 horas (momento de la inyección), 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la inyección.

Estos análisis se realizarán según los procedimientos operativos estándar de cada centro.

Todas las muestras serán destruidas tras el análisis.

Muestras analizadas en el laboratorio central para procedimientos de investigación incluyen:

- Determinación de IGF-1 en la visita basal, PAT1 y PAT2 en los siguientes puntos temporales: 10 minutos, 0 horas (momento de la inyección), 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la inyección, así como durante la visita de fin de estudio.

- Determinación de GH en PAT1 y PAT2 en los mismos puntos temporales: 10 minutos, 0 horas (momento de la inyección), 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la inyección.
- Concentración de Pasireotida LIAM en PAT1 y PAT2 en los mismos puntos temporales: 10 minutos, 0 horas (momento de la inyección), 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la inyección.

CONSIDERACIONES:

Las variables del presente estudio se registrarán de manera prospectiva en un formulario de recogida de datos electrónico (eCRD). El investigador principal supervisará el desarrollo del ensayo clínico.

ASPECTOS ÉTICOS:

Este ensayo clínico se llevará a cabo conforme a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y en cumplimiento de la normativa legal vigente en nuestro país,(Real Decreto 1090/2015), las investigaciones biomédicas (Ley 14/2007 de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011), que desarrollan el Reglamento de Ensayos Clínicos (Reglamento UE nº 536/2014) y la ley básica de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y clínica documentación (Ley 41/2002, de 14 de noviembre).

El estudio se iniciará tras la aprobación del Comité Ético de Investigación en Medicamentos de referencia (CEIm, Hospital Germans Trias i Pujol) y la autorización de la Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad).

Se garantizará a todos los pacientes una supervisión médica y de enfermería continua durante todo el estudio. Este estudio se ajustará a los estándares de BPC publicados por ICH (E6 R2), tal y como exige la Directiva 2001/20/CE. Los requisitos de confidencialidad seguirán la legislación de protección de datos requerida.

CONFIDENCIALIDAD:

De conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de Datos de Carácter Personal, la información personal del paciente no estará disponible para el público.

En este estudio se aplicará el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la Protección de Datos.

COMPENSACIÓN:

De acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 1090/2015, para este ensayo clínico se dispone de un seguro de responsabilidad civil.

FONDOS FINANCIEROS:

Este estudio cuenta con el apoyo financiero de una subvención del ISCIII, con el Dr. Manel Puig-Domingo como investigador principal (PMP22/00021).